

REFERENCE NO.

10

**In re application of: Tony Wai-Chiu So et al.
Application No.: 09/673,872
Filing Date: December 4, 2000
Attorney Docket No.: 021706-000800US**

Basic Patent (Number,Kind,Date): JP 63150211 A2 880622

PATENT FAMILY:

Japan (JP)

Patent (Number,Kind,Date): JP 63150211 A2 880622

EXTERNAL DRUG COMPOUNDED WITH MINOXIDIL (English)

Patent Assignee: TAISHO PHARMA CO LTD

Author (Inventor): OZAWA YASUO; YAMADA KENJI; YAMAHIRA TOMOHIRO; SUZUKI KENICHI

Priority (Number,Kind,Date): JP 86298335 A 861215

Applic (Number,Kind,Date): JP 86298335 A 861215

IPC: * A61K-007/06

CA Abstract No: ; 109(12)098573F

Derwent WPI Acc No: ; C 88-215485

JAPIO Reference No: ; 120410C000136

Language of Document: Japanese

INPADOC/Family and Legal Status

© 2003 European Patent Office. All rights reserved.

Dialog® File Number 345 Accession Number 8158228

EXTERNAL DRUG COMPOUNDED WITH MINOXIDIL

Publication Number: 63-150211 (JP 63150211 A), June 22, 1988

Inventors:

- OZAWA YASUO
- YAMADA KENJI
- YAMAHIRA TOMOHIRO
- SUZUKI KENICHI

Applicants

- TAISHO PHARMACEUT CO LTD (A Japanese Company or Corporation), JP (Japan)

Application Number: 61-298335 (JP 86298335), December 15, 1986

International Class (IPC Edition 4):

- A61K-007/06

JAPIO Class:

- 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY--- Medicine)

Abstract:

PURPOSE: To obtain a minoxidil-compounded external drug having improved transcutaneous absorbability of minoxidil, enabling the reduction of the amount of minoxidil and useful as a remedy for alopecia or hair-growing agent, etc., by using minoxidil in combination with glycerol and propylene glycol.

CONSTITUTION: The objective minoxidil-compounded external drug having the aforementioned effects can be produced by compounding (A) minoxidil (6- amino-1,2-dihydro-hydroxylimino-4-piperidino-pyrimidine) which has been used as a peroral drug for the remedy of hypertension, however, exhibits too low transcutaneous absorption by external application to attain sufficient effect with (B) glycerol and (C) propylene glycol. The amount of the components B+C is 1-95pts.wt., preferably 5-85pts.wt. per 1pt.wt. of the component A and that of the component B is >=0.5pt.wt., preferably 1-10pts.wt. per 1pt.wt. of the component C. (From: *Patent Abstracts of Japan*, Section: C, Section No. 540, Vol. 12, No. 410, Pg. 136, October 28, 1988)

JAPIO

© 2003 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 2533311

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭63-150211

⑬ Int.Cl.

A 61 K 7/06

識別記号

厅内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)6月22日

7430-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 ミノキシジル配合外用剤

⑮ 特願 昭61-298335

⑯ 出願 昭61(1986)12月15日

⑰ 発明者 小沢 康雄 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑰ 発明者 山田 憲司 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑰ 発明者 山平 智浩 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑰ 発明者 鈴木 建一 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 ⑰ 出願人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
 ⑰ 代理人 弁理士 北川 富造

明細書

1. 発明の名称

ミノキシジル配合外用剤

2. 特許請求の範囲

1) ミノキシジルにグリセリンおよびプロピレン
グリコールを添加することを特徴とする外用剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は経皮投与製剤に関する。更に詳しくは
経皮吸収性を高めたミノキシジル配合外用剤に関する。

【従来の技術】

ミノキシジルは化学名を6-アミノ-1,2-ジヒドロ-ヒドロキシ-イミノ-4-ビペリジノビリミジンと称し、高血圧治療薬として経口的に使用してきた。

近年、これを服用する者の中に多毛や発毛が認められた。以来、脱毛症の治療薬としての適用が検討されてきた。

米国特許公報第4,139,619号には育毛剤としての適用が述べられており、その中でプロピレングリコールが添加された例の記載がある。

また、特開昭61-165312号公報にはグリセリンを添加した例の記載もある。

更に、臨床的にもプロピレングリコールを添加した例の記載がある。[アーチ ダーマトール (Arch. Dermatol) 第122巻、第180頁、1986年]

【発明が解決しようとする問題点】

しかし、ミノキシジルの経皮吸収率は低く、充分であるとは言いがたい。

実際、フランツ(Franz)等はアーチ ダーマトール第121巻、第203頁、1985年にプロピレングリコール、エタノール、水系でのミノキシジル経皮吸収についてその経皮吸収率が投与量に対して1.6~3.9%であると報告している。

【問題点を解決するための手段】

本発明者らは、前記問題点に鑑み、ミノキシジル含有の外用剤の吸収率を高めるべく鋭意検討した結果、ミノキシジルにグリセリンおよびプロピレングリコールを添加することを特徴とする外用剤が上記目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

本発明においてグリセリンとプロピレングリコールの総量はミノキシジル1重量部に対し、1重量部から95重量部、好ましくは5重量部から85重量部である。

またグリセリンとプロピレングリコールの割合はグリセリンがプロピレングリコール1重量部に対し0.5重量部以上あればよいが、好ましくは1重量部から10重量部である。

本発明の組成物は単純な溶液、混合物のほか軟膏クリーム、ローション剤、ゲル剤などの形態で薬学的に許容されうる第三成分を添加することもできる。

-3-

した。

実施例3

プロピレングリコール10.0重量部、エストラジオール0.0008重量部、イソプロピルメチルフェノール10.0重量部を混合し、この溶液にカルボキシビニルポリマー0.5重量部を分散させ、次にミノキシジル5.0重量部を添加し溶解した。この溶液にグリセリン40.0重量部、精製水33.9992重量部の混液を添加した。次にジイソプロパノールアミン0.5重量部を添加し、攪拌してゲル剤を調製した。

実施例4

セタノール1.5重量部、ステアリルアルコール1.5重量部、流動バラフィン10.0重量部、スクワラン10.0重量部、モノステアリン酸グリセリン4.0重量部、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート5.0重量部を加熱溶解混合した。これにミノキシジル5.0重量部、グリセリン32.0重量部、

【発明の効果】

本発明により、ミノキシジルの経皮吸収率が高まり、ミノキシジルの配合量を少なくすることが可能になった。

【実施例】

以下、実施例および試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例1

ミノキシジル5gをグリセリン：プロピレングリコール=4:1の混合液95gに溶かし、ミノキシジル5%溶液を調製した。

実施例2

ミノキシジル5.0重量部、プロピレングリコール5.0重量部、ヒノキチオール0.1重量部、グリチルレチン0.2重量部、エタノール60.0重量部を搅拌溶解し、これにグリセリン20.0重量部、精製水9.7重量部の混液を添加し、ローション剤を調製

-4-

プロピレングリコール8.0重量部、バラオキシ安息香酸メチル0.1重量部、バラオキシ安息香酸プロピル0.1重量部、精製水22.8重量部の加熱溶解物を添加し、ホモミキサーで乳化し、クリーム剤を調製した。

試験例1

(試験動物)

体重200~250gの雄性ウイスター系ラット5匹を一群とし、各群のラットをエーテル麻酔下、電気バリカンで皮膚に損傷を与えない様に注意深く腹部の毛を除き、70%アルコールで消毒して試験に供した。

(試験方法)

各群のラットの腹部の面積2cm²の円の周囲に5%カルボキシビニルポリマーゲルを塗り、乾燥させた後、ミノキシジル500mg相当量をそれぞれ別個の群のラットの腹部の円形状皮膚露出部に均一に塗布した。

塗布24時間後にラットを殺し、試料と共に皮

表 1

下組織までの皮膚を摘出した。この摘出した皮膚から定法により薬物を抽出し、高速液体クロマトグラフィー〔カラム(長さ150mm 直径4mm)：充填剤としてT S K - G e l L S 4 1 0(東洋ソーダ製)を用いた。溶離液：メタノール-水-酢酸-スルホコハク酸ジ-2-エチルヘキシルナトリウム(70:30:1:0.3)混液を水酸化ナトリウムと過塩素酸を加え pH4.0に調製したもの〕にかけ、285nmのUV吸収を測定し、薬物の残存量から皮膚吸収率を測定した。

(検体)

検体1：実施例1の溶液

検体2：ミノキシジルの5%プロピレン
グリコール溶液

検体3：ミノキシジルの5%グリセリン溶液

(結果)

試験結果は表1に示した。

検体1は対照検体として用いた検体2, 3に比してミノキシジルの経皮吸収が高まった。

検体	吸収率(%)
1	43.3
2	7.0
3	25.6

$$\text{吸収率(%)} = \frac{\text{塗布量} - \text{残存量}}{\text{塗布量}} \times 100$$

特許出願人 大正製薬株式会社

代理人 弁理士 北川 富造